

Cardiologie. Tout patient ayant pris pendant plus de 2 à 3 mois un médicament valvulo-toxique doit avoir une échographie cardiaque, et cette exposition doit être recherchée dans tous les cas de valvulopathie restrictive. L'évolution de cette atteinte est très variable selon les patients.

Valvulopathies médicamenteuses

CHRISTOPHE TRIBOUILLOV*
YANNICK JOBIC**

* Département de cardiologie, Inserm 1088, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens, France

** Département de cardiologie, hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest, Brest, France
tribouillov.christophe@chu-amiens.fr

C. Tribouillov déclare des interventions ponctuelles pour Actelion et Novartis et avoir été pris en charge lors de congrès par Novartis, Bayer, Saint Jude Medical et Edwards.

Y. Jobic déclare des interventions ponctuelles pour Actelion, BMS, MSD et Novartis et avoir été pris en charge lors de congrès par Actelion, Edwards Medtronic et Philips.

Le lien entre la prise de médicaments et la survenue d'une valvulopathie a été identifié pour la première fois dans les années 1960 pour des antimigraineux dérivés de l'ergot de seigle.¹ La fenfluramine a ensuite été incriminée en 1997,² puis certains antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques, le benfluorex, et la méthylène dioxyméthamphétamine (MDMA), plus connue sous le nom d'ecstasy. Ces différentes substances conduisent à des lésions similaires à type de fibrose valvulaire et de l'appareil sous-valvulaire (fig. 1). L'aspect macroscopique valvulaire dans les formes sévères est blanc et luisant (fig. 2). Les valvulopathies médicamenteuses ont une physiopathologie commune liée à l'effet agoniste de ces médicaments sur les récepteurs sérotoninergiques 5-hydroxythyramine_{2B} (5-HT_{2B}).^{3,5}

Quels sont les médicaments incriminés ?

ANTIMIGRAINEUX ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE

Le méthysergide (Desernil), qui n'est plus commercialisé en France depuis 2015, est le premier médicament identifié dès 1967 avec la publication d'une série de 36 observations comme responsable de fibrose valvulaire cardiaque.

L'ergotamine (Gynergene), toujours commercialisé, est également impliqué dans le développement de valvulopathies médicamenteuses, mais peu d'observations ont été rapportées.⁵ En revanche, il n'y a pas de cas publié sous dihydroergotamine (Seglor,

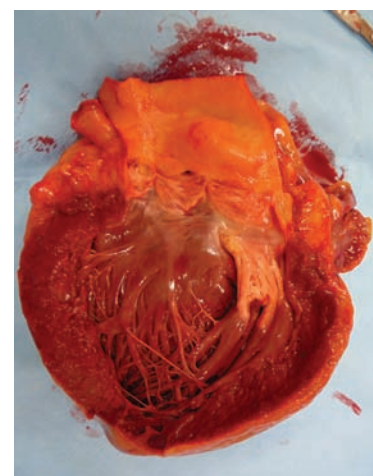
Ikaran, Tamik), médicaments qui ont également été retirés du marché.

FENFLURAMINE ET DEXFENFLURAMINE

La fenfluramine (Ponderal) et la dexfenfluramine (Isomeride) ont été commercialisées comme anorexigènes en France respectivement de 1965 à 1997 et de 1985 à 1997, et aux États-Unis, notamment en association avec la phentermine. En 1997, 24 cas de valvulopathies inhabituelles chez des femmes d'âge moyen 44 ans exposées à la fenfluramine pendant une durée moyenne de 12 mois ont été rapportés par l'équipe de la Mayo Clinic (États-Unis).² Les patientes avaient un tableau d'insuffisance cardiaque ou un souffle. Les valves du cœur gauche et la tricuspide pouvaient être atteintes, et l'aspect des lésions valvulaires était très particulier, qualifié de *carcinoïde-like*, à type d'épaississement et de restriction, responsables de fuites. Dans les mois qui suivirent, de nombreux cas de valvulopathies médicamenteuses à la fenfluramine et à la dexfenfluramine furent rapportés aux États-Unis conduisant à l'arrêt de leur commercialisation dès la fin 1997.⁵

ANTIPARKINSONIENS AGONISTES DOPAMINERGQUES

Deux médicaments, le pergolide (Celanace) et la cabergoline (Dostinex), sont impliqués.^{6,7} Ils ont été prescrits dans le traitement de la maladie de Parkinson mais aussi dans les hyperprolactinémies. Dans une étude cas-témoin,⁷ ces deux médicaments augmentaient le risque de survenue



© COLL. DR ISABELLE QUINTIN-ROUË, CHU DE BREST

Figure 1. Aspect macroscopique de la valve mitrale et de la valve aortique d'une valvulopathie médicamenteuse (exposition au benfluorex). On note un épaississement valvulaire diffus et franc de l'appareil valvulaire et sous-valvulaire mitral et un remaniement focal des valves aortiques.

d'une valvulopathie d'un facteur 7,1 pour le pergolide et 4,9 pour la cabergoline, alors que le lisuride (Arolac, Doperpine), le pramipexol (Opryrea, Sifrol), et le ropinirole (Adartrel) n'entraînaient pas ce type de complication. La cabergoline est toujours commercialisée en France mais prescrite à faible dose dans les hyperprolactinémies. Pour la bromocriptine (Parlodel), les données sur les risques de valvulopathies médicamenteuses sont contradictoires.

BENFLUOREX

Ce médicament a été commercialisé en France entre 1976 et 2009 dans le traitement adjuvant des hypertrigly-

MISE AU POINT

VALVULOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

céridémies et du diabète de type 2, mais l'indication a été détournée avec de fréquentes prescriptions comme anorexigène.⁵ La première publication de valvulopathies médicamenteuses au benfluorex (Mediator) date de 2003,⁵ mais c'est l'étude pionnière publiée par l'équipe de Brest qui a mis en évidence un excès de valvulopathies chez les patients exposés au benfluorex par rapport aux patients non exposés.⁸ Ce travail a conduit à l'arrêt de la commercialisation en 2009.

ECSTASY

Ce dérivé de l'amphétamine est testé en thérapeutique mais il est surtout utilisé comme drogue « récréative ». En raison de ces propriétés agonistes 5-HT_{2B}, des atteintes valvulaires fibrosantes après utilisation régulière et prolongée ont été décrites.⁹

Données épidémiologiques

INCIDENCE

On dispose de peu de données d'incidence. Une étude randomisée, menée en double aveugle et publiée en 2012, avait comparé l'efficacité et la sécurité du benfluorex par rapport à la pioglitazone chez des patients ayant un diabète de type 2.¹⁰ Après un peu moins d'un an d'exposition au benfluorex, l'incidence des fuites valvulaires émergentes habituellement minimales était de 27 % dans le groupe benfluorex contre 11 % dans le groupe pioglitazone. Une autre étude rapporte une incidence des nouveaux cas de valvulopathies médicamenteuses de 3,5 pour 1 000 patients/année pour des patients exposés au moins 4 mois à la fenfluramine et la dexfenfluramine.¹¹ Dans un travail concernant les antiparkinsoniens, l'incidence de nouvelles fuites sous pergolide et cabergoline était augmentée de 7,1 sous pergolide et de 4,9 sous cabergoline.⁷ L'incidence des atteintes valvulaires concernant les antimigraux n'est pas connue.

PRÉVALENCE

Il n'y a pas de données de prévalence concernant les valvulopathies médi-

camenteuses survenant sous méthylsergide ou dihydroergotamine. La fréquence des valvulopathies sous fenfluramine ou dexfenfluramine varie de 6 à 25 % selon les publications,⁸ ces importantes variations de prévalence étant dues à des méthodologies variables entre les études, ainsi qu'à la variabilité de la dose et de la durée d'exposition. Dans une méta-analyse publiée en 2002, une prévalence de 12 % de fuites mitro-aortiques était rapportée chez des patients exposés aux fenfluramines contre 5,9 % chez les non-exposés.¹² Les formes frustes sont fréquentes et toucheraient environ 1 personne sur 7 exposées aux dérivés de la fenfluramine. Les études concernant les antiparkinsoniens rapportent des prévalences de 0 à 31 % de valvulopathies médicamenteuses sous pergolide et de 0 à 69 % sous cabergoline.^{6, 13}

Cas du benfluorex

Une étude a comparé un groupe de patients diabétiques antérieurement exposés au benfluorex à un groupe de diabétiques non exposés, appariés avec score de propension.¹⁴ La prévalence des fuites aortiques était de 19,8 % et celle des fuites mitrales de 19,4 % chez les diabétiques exposés au benfluorex contre respectivement 4,7 % et 9,6 % chez des patients diabétiques témoins. Dans ce travail, la prévalence des régurgitations aortiques et/ou mitrales au moins modérées était de 7,4 % dans la population exposée au benfluorex *versus* 0,8 % dans la population non exposée. La prévalence des valvulopathies les plus graves sous benfluorex correspondant aux patients hospitalisés pour fuite valvulaire est approchée par l'étude française de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). La prise de benfluorex chez les diabétiques est associée à un excès de risque multiplié par 3 d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire et par 4 de remplacement valvulaire.¹⁵

Il existe une relation entre la durée d'exposition et la survenue d'une valvulopathie, bien documentée

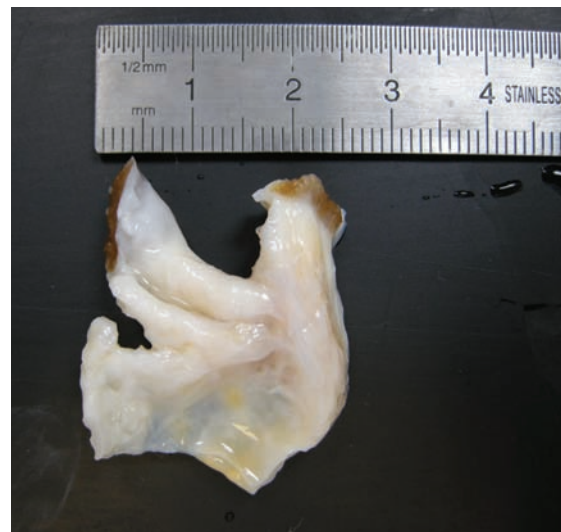


Figure 2. Aspect blanc et luisant de la valve mitrale liée à une atteinte valvulaire médicamenteuse liée à la prise de méthylsergide au long cours.

pour la fenfluramine,⁶ le benfluorex,¹⁶ la cabergoline et le pergolide.⁷ Il est admis qu'une durée d'exposition inférieure à 3 mois confère un risque faible.⁵ Cependant, la constitution de lésions valvulaires multiples et sévères peut être rapide (quelques mois) et, à l'inverse, des patients exposés de nombreuses années en continu ne développent pas d'anomalies valvulaires. D'autres facteurs associés au développement des valvulopathies médicamenteuses ont été identifiés, comme le sexe féminin, l'hypertension artérielle, le tabagisme et un indice de masse corporelle bas.^{10, 16} Des études sont encore nécessaires pour identifier d'autres facteurs favorisant le développement de valvulopathies, en particulier des prédispositions génétiques.¹⁶

Un effet agoniste sur certains récepteurs sérotoninergiques

En raison d'une analogie entre les lésions valvulaires observées sous méthylsergide et la cardiopathie carcinoïde, la responsabilité de la sérotonine a été initialement évoquée dans la genèse des valvulopathies médicamenteuses. Il a >>>

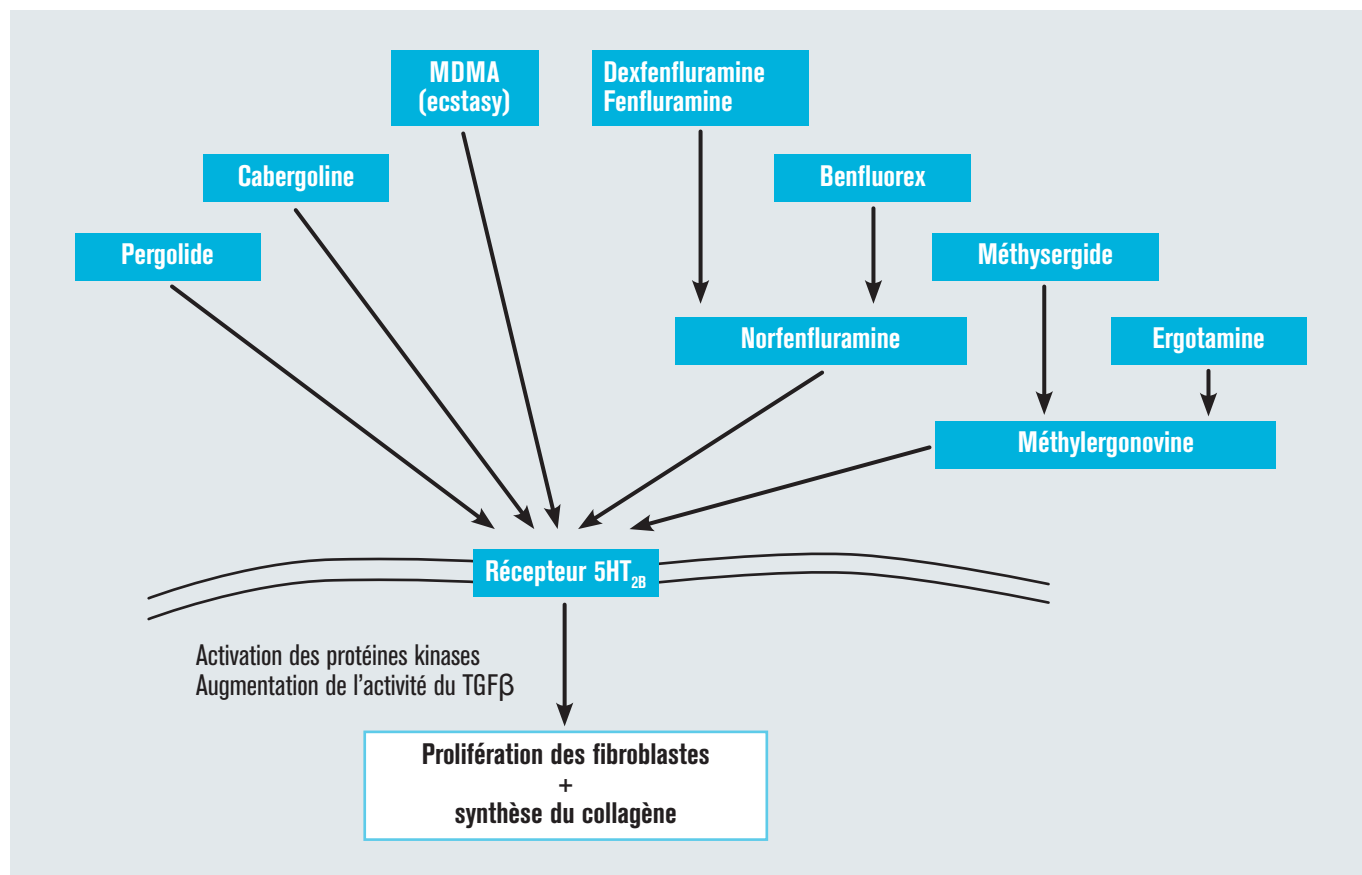


Figure 3. Physiopathologie des valvulopathies médicamenteuses. MDMA : méthylène dioxyméthamphétamine ; TGFβ : transforming growth factor bêta ; 5-HT_{2B} : 5-hydroxy-thyramine_{2B}.

été ensuite montré que la survenue d'une valvulopathie n'était pas liée à une élévation de la sérotoninémie, mais à un effet agoniste des médicaments ou de leurs métabolites sur les récepteurs 5-HT_{2B}, récepteurs fortement exprimés sur les valves cardiaques, et dont les propriétés mitogènes sont connues.³⁻⁵ De ces travaux fondamentaux il ressort que la norfenfluramine (métabolite commun aux fenfluramines et au benfluorex) et la méthylergonovine (métabolite commun du méthysergide et de l'ergotamine) ont une forte affinité pour le récepteur 5-HT_{2B} (fig. 3). La responsabilité des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} a pu être rejetée. D'autres arguments sont venus étayer cette hypothèse, comme la description des déterminants moléculaires de la liaison 5-HT_{2B}-norfen-

fluramine qui sont propres à ce récepteur, l'absence d'effet fibrosant de médicaments comme le lisuride qui activent les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} et qui sont des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2B}, le fait que la cyproheptadine, puissant antagoniste des récepteurs 5-HT_{2B}, prévient les valvulopathies induites par le pergolide.⁵ Le rôle d'une interaction entre le transporteur à la sérotonine (5-HTT) et le récepteur 5-HT_{2B} a également été évoqué.⁵ La stimulation du récepteur 5-HT_{2B} entraîne une cascade de réactions intracellulaires aboutissant à un effet mitogène sur les cellules valvulaires interstitielles.⁵ Le récepteur 5-HT_{2B} est couplé à la protéine G, et son action passe par une activation de plusieurs voies (protéine kinase C, protéine Src, *extracellular signal-*

regulated kinases [ERK] 1 et 2, *transforming growth factor beta*). Ces protéines agissent au niveau nucléaire où interviendrait la protéine du rétinoblastome et entraînent une prolifération cellulaire et la sécrétion d'une matrice extracellulaire qui altère la morphologie et le fonctionnement valvulaire (fig. 3).

Une histoire naturelle encore mal connue

On ne sait pas aujourd'hui prédire quel patient va développer une valvulopathie médicamenteuse et ce qui détermine l'apparition d'une forme grave. Il n'a jamais été décrit d'apparition de valvulopathie après interruption du traitement. En revanche, les diagnostics tardifs de valvulopathies médicamenteuses initialement méconnues à distance de l'exposition

MISE AU POINT VALVULOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

ne sont pas rares, d'où l'importance de l'interrogatoire.⁵ Nous ne disposons que de peu d'éléments sur l'histoire naturelle des valvulopathies médicamenteuses.^{5, 9, 15, 17, 18} Quelques données sont disponibles pour les fenfluramines sur le suivi des valvulopathies médicamenteuses légères ou modérées : à court terme, il y a, semble-t-il, peu d'aggravation, mais surtout des stabilisations et des améliorations.⁵ Néanmoins, un travail incluant 1 020 patients avec un suivi moyen échographique de 30,3 mois rapportait 63 % de stabilisation, 22 % d'amélioration et 15 % d'aggravation pour les fuites aortiques et 47 % de stabilisation, 25 % d'amélioration et 28 % d'aggravation pour les fuites mitrales.¹⁸ L'étude REFLEX de suivi longitudinal est en cours en France chez des patients exposés au benfluorex, mais les résultats ne seront connus qu'en 2017. L'étude REGULATE,¹⁰ réalisée après une période d'exposition courte d'une année au benfluorex, n'a pas noté de forme accélérée de valvulopathie médicamenteuse sévère évoluant sur quelques mois, mais elle comportait un nombre limité de patients. Les patients ayant une valvulopathie grave sous benfluorex, définie par la nécessité d'une hospitalisation, ont été décrits dans la cohorte de la CNAM.¹⁵ Des calculs effectués à partir de cette cohorte ont conduit à estimer le nombre de décès et d'hospitalisations pour des valvulopathies liées à la prise de benfluorex respectivement à 1 300 et 3 100 consécutivement à une période de commercialisation de 33 ans.¹⁷

Comment faire le diagnostic ?

DONNÉES CLINIQUES

Les populations de patients ayant des valvulopathies médicamenteuses les mieux caractérisées sur le plan clinique sont celles liées à la prise d'anorexigènes ou d'agonistes dopaminergiques. Les patients exposés aux anorexigènes sont le plus souvent des femmes d'âge moyen 40 ans pour les fenfluramines et

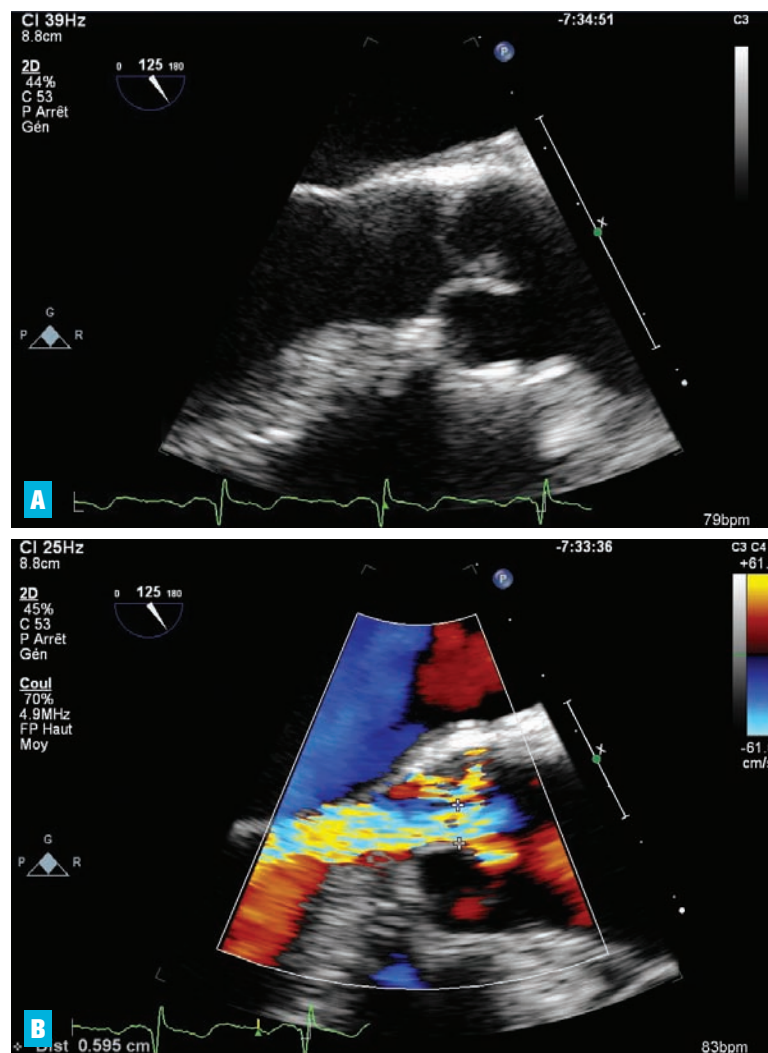


Figure 4. Insuffisance aortique chez une patiente exposée depuis plusieurs années au benfluorex (échocardiographie transœsophagienne). A. Incidence grand axe centrée sur les sigmoïdes aortiques. On note un épaississement modéré des sigmoïdes aortiques et un hiatus valvulaire diastolique (défaut de coaptation des sigmoïdes). B. Fuite aortique centrale en Doppler couleur.

60 ans pour le benfluorex. L'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle sont fréquents.¹⁸ Les patients atteints de maladie de Parkinson exposés aux agonistes dopaminergiques sont logiquement plus âgés (73 ans en moyenne). Sur le plan fonctionnel, les valvulopathies médicamenteuses, en majorité de bas grade, sont le plus souvent paucisymptomatiques. Le diagnostic est alors évoqué devant la découverte d'un souffle ou d'une atteinte valvulaire à l'échogra-

phie qui n'étaient pas connus avant la prise du médicament valvulotoxique. Les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques, le plus typique est la dyspnée d'effort, des palpitations sont possibles. La valvulopathie médicamenteuse peut aussi être révélée par une complication inaugurale, notamment un œdème aigu pulmonaire. L'examen clinique peut révéler un souffle d'insuffisance valvulaire, beaucoup plus rarement de sténose valvulaire, mais il >>>

MISE AU POINT VALVULOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

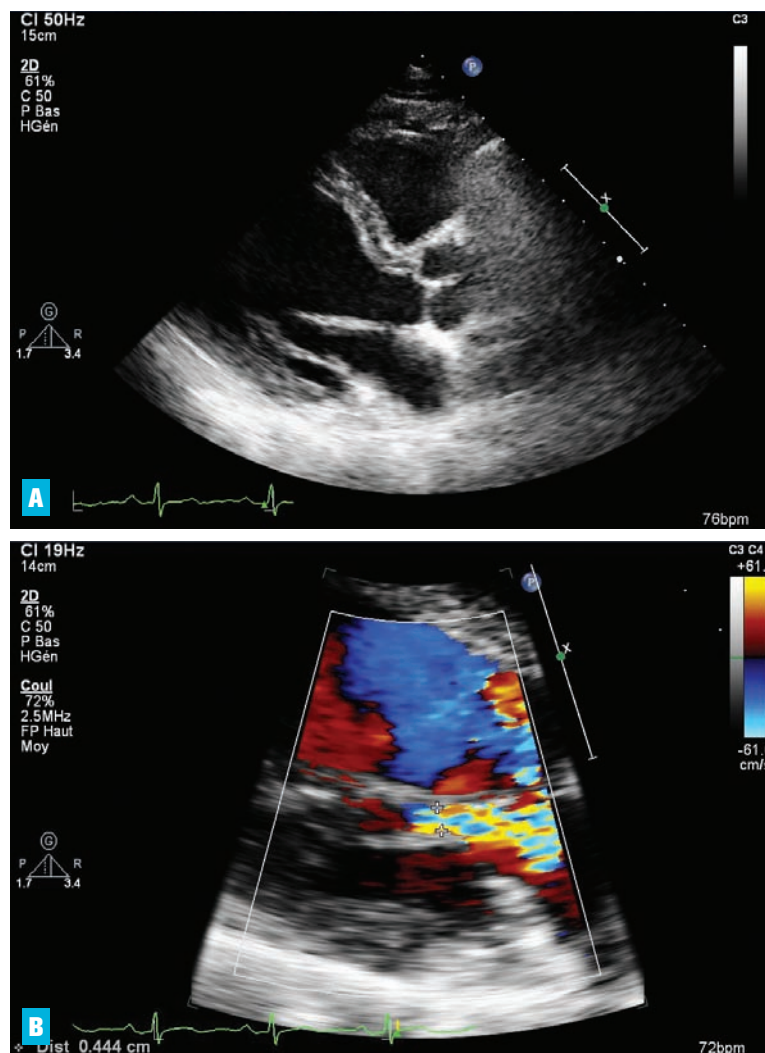


Figure 5. Atteinte mitrale médicamenteuse. A. Remaniement des deux feuillets mitraux qui apparaissent épaissis et rigides en échocardiographie transthoracique. B. Fuite mitrale centrale.

est souvent peu performant. En effet, la valvulopathie est parfois « inaudible » à l'auscultation, en particulier chez les obèses.

ÉCHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER

L'échographie cardiaque est l'examen clé du diagnostic, qui est parfois difficile car les signes échographiques peuvent être minimes et non spécifiques, les fuites minimales isolées sans atteinte morphologique identifiable en échographie étant fréquentes.¹⁹ Une valvulopathie mé-

dicamenteuse est classiquement caractérisée à l'échographie^{6, 20} par un épaississement valvulaire mitral et/ou aortique, un épaississement de l'appareil sous-valvulaire mitral, une rigidité valvulaire, un mouvement restrictif systolo-diastolique des valves aortique et/ou mitrale et parfois tricuspide, avec comme conséquence essentielle un défaut de coaptation valvulaire entraînant une fuite (fig. 4 et 5), plus rarement une sténose valvulaire. Il est très rare d'avoir la séquence : échographie de référence normale, exposition à un

médicament agoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{2B} et mise en évidence ultérieure d'une atteinte valvulaire typique. Le plus souvent, l'échographie de référence manque. Une double ou triple atteinte valvulaire « restrictive » dans un contexte d'exposition à un médicament valvulotoxique renforce la présomption diagnostique. Ces anomalies sont parfois mieux visualisées en échographie transœsophagienne. Il est important de connaître et d'acquiescer de l'expérience pour identifier les atteintes frustes qui sont fréquentes et qu'il ne faut pas méconnaître. Une fuite aortique centrale isolée sans anomalie valvulaire évidente chez un patient exposé pas trop âgé est en elle-même évocatrice. L'échocardiographie Doppler permet aussi de quantifier la sévérité de la valvulopathie et d'estimer le niveau des pressions artérielles pulmonaires.

ANATOMOPATHOLOGIE

L'anatomo-pathologie permet d'établir le diagnostic, mais n'est disponible que chez très peu de patients. Sur le plan macroscopique, les lésions observées concernent surtout les valves du cœur gauche, parfois celles du cœur droit. L'aspect macroscopique valvulaire est décrit comme blanc et légèrement luisant (fig. 1 et 3).² Les lésions sont caractérisées par une fibrose dense, non inflammatoire, localisée à la surface endocardique des valves (fig. 6), responsable d'un épaississement, d'une rigidité valvulaire et d'un défaut de coaptation provoquant une insuffisance valvulaire dite restrictive, de sévérité très variable (fig. 4 et 5) ou beaucoup plus rarement une sténose valvulaire.⁵ On observe aussi des retractions et des fusions des cordages mitraux (fig. 1) et plus rarement des fusions commissurales. L'activité accrue des cellules valvulaires interstitielles entraîne une production excessive de matrice extracellulaire ou fibrose composée de glycosaminoglycanes (GAG) et de collagène (fig. 6). Cette matrice, à la différence du rhumatisme articulaire aigu, respecte l'architecture valvulaire et forme un

VALVULOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

MISE AU POINT

dépôt focal ou diffus sur les valves au niveau de la surface endocardique. Les myofibroblastes et la matrice extracellulaire forment une couche de fibrose apposée sur les valves.⁵

Diagnostic différentiel : le rhumatisme articulaire aigu

Les atteintes carcinoïdes, les cardiomyopathies ischémiques et dilatées avec restriction valvulaire mitrale et l'endocardite de Libman-Sacks ne posent pas réellement de difficulté diagnostique. L'atteinte valvulaire rhumatismale est plus problématique. On recherche systématiquement un véritable antécédent de rhumatisme articulaire aigu (et non un équivalent non probant, comme des « angines fréquentes ») et un antécédent de souffle cardiaque avant l'exposition. L'atteinte rhumatismale est le plus souvent mitro-aortique comportant presque toujours un certain degré de fusion commissurale, et souvent d'importants remaniements valvulaires avec des calcifications plus ou moins étendues, surtout dans les formes de la soixantaine. La découverte d'une atteinte valvulaire « d'allure rhumatismale » chez un patient exposé à un médicament valvulotoxique sans aucun antécédent valvulaire ou de rhumatisme articulaire aigu connu fait évoquer en priorité une valvulopathie médicamenteuse compte tenu de la rareté du rhumatisme articulaire aigu en France depuis les années 1950.⁵

Sur le plan anatomopathologique, l'aspect des lésions diffère entre valvulopathie médicamenteuse et atteinte rhumatismale : la fibrose dans le rhumatisme articulaire aigu ne respecte pas l'architecture valvulaire, et il y a habituellement des infiltrats inflammatoires non notés dans les valvulopathies médicamenteuses. Le problème le plus difficile concerne les fuites « physiologiques » qui correspondent à des régurgitations négligeables sur le plan hémodynamique et sans anomalie valvulaire observées chez des sujets normaux. Les insuffisances mitrales et tricuspides « physiologiques » sont

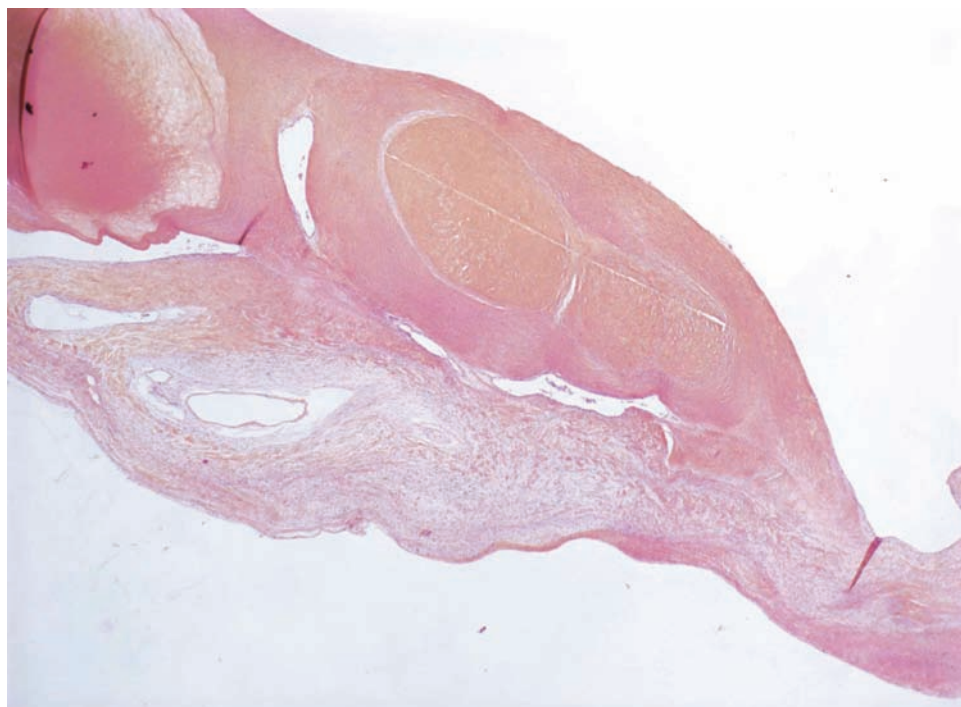


Figure 6. Examen histologique des cordages d'une valvulopathie mitrale médicamenteuse : cordages engainés dans de la fibrose endocardique.

assez fréquentes, quel que soit l'âge, alors que les insuffisances aortiques « physiologiques » sont très rares avant l'âge de 60 ans. Une étude¹⁴ a rapporté chez des diabétiques témoins d'âge moyen 65 ans une fréquence des insuffisances aortiques légères de 4,7 % et des insuffisances mitrales légères de 9,6 % contre respectivement 19,8 % et 19,4 % chez des diabétiques appariés exposés au benfluorex. Cela signifie que, pour une insuffisance valvulaire aortique isolée, même minime, chez un patient ou une patiente exposé(e) d'âge moyen 64 ans, la probabilité que cette fuite soit due à une toxicité médicamenteuse est très élevée. Le diagnostic d'une valvulopathie médicamenteuse repose sur une bonne connaissance des signes échocardiographiques de la maladie mais aussi des données de l'épidémiologie clinique.

Prise en charge et traitement

Les patients antérieurement exposés plus de 3 mois à un médicament res-

ponsable de valvulopathie médicamenteuse et retiré du commerce devraient être examinés et bénéficier d'une échographie cardiaque. S'il n'y a pas de valvulopathie, aucun suivi n'est nécessaire car il n'y a pas de risque d'apparition retardée.^{5,6} En cas de valvulopathie médicamenteuse légère à modérée, un suivi initial annuel est conseillé et ce suivi peut être intensifié ou relâché en fonction de l'évolution. En cas de valvulopathie médicamenteuse sévère, un traitement chirurgical doit être discuté « au cas par cas ». Les indications opératoires sont fondées sur les recommandations internationales habituelles qui ne considèrent pas cette cause de manière spécifique. Le geste chirurgical est habituellement un remplacement valvulaire mitral et/ou aortique parfois associé à un geste sur la valve tricuspide, ce type de lésions valvulaires du cœur gauche se prêtant souvent mal à un geste chirurgical conservateur. Si une surveillance médicale d'une valvulopathie médicamenteuse >>>

MISE AU POINT

VALVULOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

sévère est décidée, cette dernière doit être régulière et rigoureuse, par exemple semestrielle.

D'AUTRES MÉDICAMENTS ?

Une exposition de plus de 2 ou 3 mois à un médicament valvulotoxique doit conduire à rechercher une valvulopathie médicamenteuse. Inversement, toute valvulopathie restric-

tive doit conduire à rechercher une exposition à un médicament inducteur de valvulopathie médicamenteuse. L'examen clinique étant peu performant, le diagnostic repose sur les données échocardiographiques et sur l'anatomopathologie quand cette dernière est disponible. De nouveaux médicaments pourraient potentiellement induire des valvu-

lopathies médicamenteuses. Il est donc important de connaître les médicaments valvulotoxiques, de garder une vigilance clinique vis-à-vis des valvulopathies médicamenteuses et de rechercher *in vitro* les effets valvulaires de tout nouveau médicament ayant une action potentiellement agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2B}.²⁰ 

RÉSUMÉ VALVULOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

Les valvulopathies médicamenteuses sont dues à un effet agoniste de certains médicaments sur les récepteurs cardiaques sérotoninergiques 5-HT_{2B}. Les substances associées à leur survenue sont le méthylsergide, l'ergotamine, la fenfluramine, la dexfenfluramine, le pergolide, la cabergoline, le benfluorex et l'ecstasy. Les valvulopathies médicamenteuses sont caractérisées par la présence d'une fibrose engainant les valves cardiaques. Elles sont à l'origine de fuites valvulaires essentiellement du cœur gauche, parfois associées à des sténoses valvulaires. Les atteintes polyvalvulaires sont fréquentes. L'échographie Doppler cardiaque est l'examen diagnostique clé car la clinique est peu sensible et peu spécifique. Les signes

échographiques sont un épaississement valvulaire, une rétraction valvulaire et un mouvement valvulaire restrictif systolo-diastolique. Les formes frustes sont fréquentes. L'aspect anatomopathologique est caractéristique, mais rarement disponible. Les formes graves sont rares et peuvent nécessiter un remplacement valvulaire. L'évolution des valvulopathies médicamenteuses est mal connue, variable d'un patient à l'autre, avec possibilité de diminution, de stabilisation ou d'aggravation.

SUMMARY DRUG-INDUCED VALVE HEART DISEASE

Numerous reports have shown an unquestionable association between fibrotic valve heart disease (VHD) and the following drugs: ergot alkaloids (methysergide and ergo-

tamine), ergot-derived dopaminergic agonists (pergolide and cabergoline) and drugs metabolized into norfenfluramine (fenfluramine, dexfenfluramine and benfluorex). These drugs have a common pharmacological action on a specific serotonin receptor – the 5HT_{2B} receptor leading to VHD. All four valves can be affected, but the mitral and aortic valves are predominantly involved. Echocardiography is the method of choice to detect these VHD and evaluate its severity. The most characteristic feature is restriction of valve motion, mainly responsible for regurgitation. Histological examination is typical, but rarely available. Drug-induced VHD may be severe, requiring cardiac surgery. The subsequent course is not well documented, varies from one patient to another, with the possibility of regression, stabilisation or deterioration.

RÉFÉRENCES

1. Graham JR. Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. *Am J Med Sci* 1967;254:1-12.
2. Connolly HM, Cray JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phenentermine. *N Engl J Med* 1997;28:337-581-8.
3. Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT_{2B} receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000;57:75-81.
4. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000;102:2836-41.
5. Jobic Y, Andrejak M, Le Ven F, Tribouilloy C. Valvulopathies médicamenteuses. In: *Cardiopathie valvulaire de l'adulte*. Cachan : édition Lavoisier Médecine, 2015:297-305.
6. Bhattacharyya S, Schapira AH, Mikhailidis DP, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet* 2009;374:577-85.
7. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
8. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroy C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *Plos One* 2010;5:e10128.
9. Droogmans S, Cosyns B, D'haenen H, et al. Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol* 2007;100:1442-5.
10. Derumeaux G, Ernande L, Serusclat A, et al. Echocardiographic evidence for valvular toxicity of benfluorex: a double-blind randomised trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *Plos One* 2012;7:e38273.
11. Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, Meier CR, Jick SS, Derby LE. A population-based study of appetite-suppressant drugs and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 1998;339:719-24.
12. Sachdev M, Miller WC, Ryan T, Jollis JG. Effect of fenfluramine-derivative diet pills on cardiac valves: a meta-analysis of observational studies. *Am Heart J* 2002;144:1065-73.
13. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004;363:1179-83.
14. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, et al. Increased risk of left heart valve regurgitation associated with benfluorex use in patients with diabetes mellitus: a multicenter study. *Circulation* 2012;126:2852-8.
15. Weill A, Païta M, Tuppin P, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1256-62.
16. Tribouilloy C, Marechaux S, Jobic Y, et al. Frequency of drug-induced valvular heart disease in patients previously exposed to benfluorex: a multicentre prospective study. *Eur Heart J* 2013;34:3580-7.
17. Fournier A, Zureik M. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:343-51.
18. Dahl CF, Allen MR, Urie PM, Hopkins PN. Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals. *BMC Med* 2008;6:34.
19. Le Ven F, Tribouilloy C, Habib G, et al. Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French multicentre registry. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:265-71.
20. Tribouilloy C, Rusinaru D, Andréjak M. How can benfluorex-related heart valve disease be identified by echocardiography? *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:489-92.